

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/77

C07D307/81



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02806116.0

[43] 公开日 2004 年 5 月 12 日

[11] 公开号 CN 1496358A

[22] 申请日 2002.3.8 [21] 申请号 02806116.0

[30] 优先权

[32] 2001.3.9 [33] IN [31] 264/DEL/2001

[86] 国际申请 PCT/IB2002/000690 2002.3.8

[87] 国际公布 WO02/072565 英 2002.9.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.8

[71] 申请人 兰贝克塞实验室有限公司

地址 印度新德里

[72] 发明人 S·比斯瓦斯 T·K·夏尔马

Y·库马尔 S·沙希亚纳拉亚纳

B·维贾亚拉哈范

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

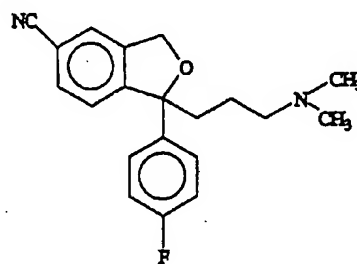
代理人 周承泽

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 制备西酞普兰的方法

[57] 摘要

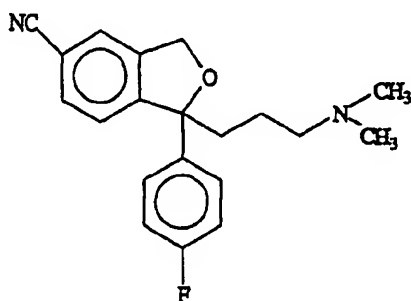
本发明涉及一种制备以下通式 I 所示西酞普兰的在工业上有利的改进方法, 及西酞普兰在医药上可接受的酸的加合盐。



(I)

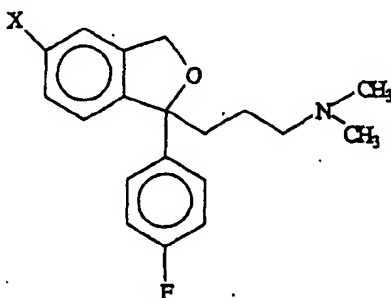
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 制备通式 I 所示西酞普兰的方法，



通式 I

所述方法包括在有机碱存在下，在合适溶剂中使通式 III



通式 III

所示的 5-卤代邻苯二甲亚甲基醚衍生物，式中，X 是溴或碘；和氰化物源反应，并分离通式 I 所示的西酞普兰，作为自由碱或者呈其在医药上可接受的酸的加合盐的形式。

2. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述氰化物源是任何氰化物离子供体。

3. 权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述氰化物离子供体选自氰化钾、氰化钠、氰化铵、氰化亚铜、氰化锌、氰化铵、氰化四烷基铵以及它们的混合物。

4. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述合适的溶剂是极性无质子溶剂。

5. 权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述极性无质子溶剂选自二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基哌啶酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢(2H)嘧啶酮(DMPU)或者它们的混合物。

6. 权利要求 5 所述的方法，其特征在于，所述极性无质子溶剂是二甲基甲酰

胺。

7. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述有机碱选自三甲基胺、三乙基胺、二异丙基胺、甲基吡啶、吡啶、吡啶衍生物如 2,6-二甲基吡啶或 4-甲基嘧啶、喹啉、1,8-重氮二环[5.4.0]十一碳-7-烯(BDU)、哌啶、芳基取代胺如
- 5 苯胺和二环己基胺或者它们的混合物。

8. 权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述有机碱是吡啶或喹啉。

9. 权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述有机碱以化学反应当量使用或者以每当量通式 III 所示化合物约 1-5 摩尔当量过量使用。

10. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述反应在约 120-170℃的温度范
- 10 围内进行。

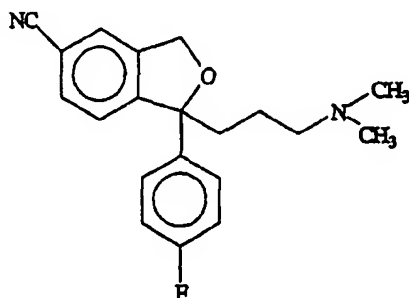
11. 权利要求 10 所述的方法，其特征在于，所述反应在约 135-145℃的温度范围内进行。

12. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述西酞普兰作为其氢溴酸盐进行分离。

制备西酞普兰的方法

5 发明领域

本发明涉及一种制备以下通式 I 所示西酞普兰的在工业上有利的改进方法，及西酞普兰在医药上可接受的酸的加合盐。

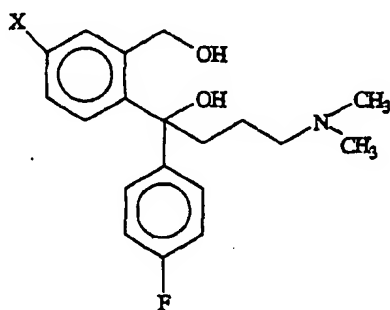


通式 I

10 发明背景

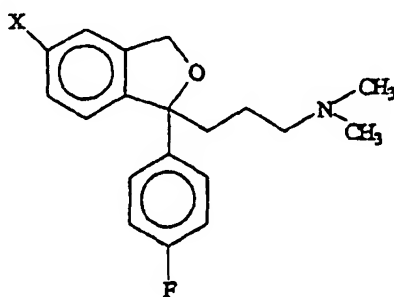
西酞普兰是熟知的抗抑郁药，在化学上已知为 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟代苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈。它是选择性中心作用的血清素 (5-羟基-色胺, 5-HT) 再吸收抑制剂，且在美国专利 No. 4, 136, 193 中第一次提到。如欧洲专利 No. 474, 580 所述，西酞普兰还用于治疗痴呆和脑血管疾病。

15 在美国专利 No. 4, 136, 193 中说明了制备西酞普兰的方法。本发明中，将



通式 II

所示的 4-卤素-2-(羟甲基)苯基-(4'-氟代苯基)-(3-二甲基氨基丙基)甲醇(其中, X 代表卤素)和脱水剂反应, 进行闭环来制得以下通式 III 所示的 5-
20 卤代邻苯二甲亚甲基醚 (5-halophthalane) 衍生物(其中, X 代表卤素)。



通式 III

在惰性有机溶剂中，通式 III 所示化合物和氰化亚铜反应，制得通式 I 所示的西酞普兰。但是，所述方法并不适于以工业规模来进行，这是因为 5-卤代邻苯二亚甲基醚和氰化亚铜的交换反应即使在二甲基甲酰胺中回流过夜也不能完成，因此很难将所得的西酞普兰和相应的 5-卤代化合物分离。

WO 00/13648 揭示了通过将通式 III 所示 5-卤代邻苯二亚甲基醚（其中，X 为溴或碘或相应的 triflate 化合物）在钯催化剂和催化量的 Cu^+ 或 Zn^{2+} 的存在下和氰化物源、或者在钯催化剂存在下和氰化锌反应来制备西酞普兰，并分离相应的 5-氰基邻苯二亚甲基醚即西酞普兰。所述氰化物源选自氰化钾、氰化钠、氰化铵和氰化四烷基铵。

在另一 PCT 申请，WO 00/11926 中说明了这种方法的一种变化形式，它是在镍催化剂存在下，用氰化物源来完成氰基交换。

在上述 PCT 申请中所述用于制备西酞普兰的方法受到以下限制，且由于以下所述的各种原因，并不适于商业应用。

- 所述反应在钯或镍复合物存在下进行，所述钯或镍复合物很昂贵，由于它们对空气和光敏感而不便在商业规模上操作，高度易燃，是致癌物质，并具有有限的商业有效性。

- 由于所述方法使用如四氢呋喃和二乙基醚作溶剂，所述反应条件不安全且存在爆炸和火灾的风险。

在 PCT 申请 WO 01/02383 中所述的另一方法包括将通式 III 所示的 5-卤代邻苯二亚甲基醚衍生物转化成相应的格氏试剂，然后通过和包含连接到离去基上的氰基的化合物反应来转化成西酞普兰。另一方法包括从格氏试剂制得醛，并通过肟或者腙中间体将其转变为氰基。

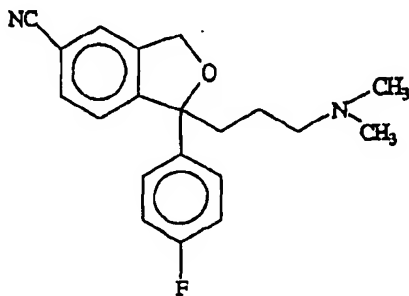
在 WO 01/02383 中所述的方法包括许多步骤，并使用非市售的原料。

因此，以上所述的方法在商业规模上均不能完全令人满意。

发明概述

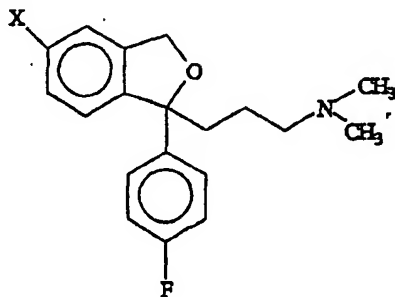
本发明的目的是解决和已有技术有关的问题，并提供在商业上可行的通过改进的氰基交换工艺来制备西酞普兰的高效方法。所述方法简单，且就经济以及在商业规模上操作的简便性来说，提供了各种优点。

5 更具体地说，本发明涉及制备通式 I 所示西酞普兰的方法，



通式 I

所述方法包括在有机碱存在下，在合适溶剂中使通式 III



通式 III

10 所示的 5-卤代邻苯二甲亚甲基醚衍生物(其中，X 是溴或碘)和氰化物源反应，并分离相应的 5-卤代邻苯二甲亚甲基醚，即通式 I 所示的西酞普兰，作为自由碱或者呈其在医药上可接受的酸的加合盐的形式。

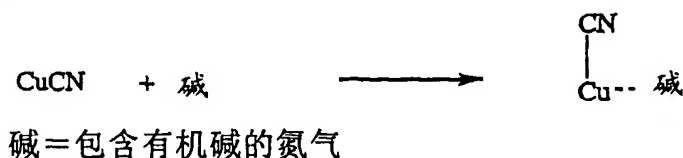
在另一方面，本发明涉及上述制备通式 I 所示 S-对映体的方法。

15 所述氰化物源可以是任何为氰化物离子供体的来源。优选的来源是氰化钾、氰化钠、氰化铵、氰化亚铜、氰化锌、氰化四烷基铵或者它们的混合物。更加优选的来源是氰化亚铜和氰化锌。所述氰化物源可以以化学反应当量使用或者过量使用。每当量通式 III 所示的化合物宜使用 1-2 摩尔当量的氰化物。

20 术语“合适的溶剂”是指任何极性无质子溶剂。适宜的是，所述溶剂可以选自二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基哌啶酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢(2H)嘧啶酮(DMPU)或者它们的混合物。

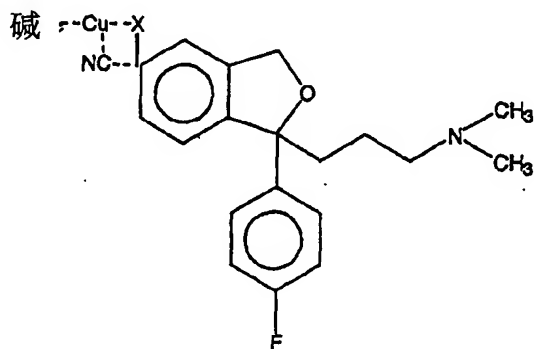
合适的有机碱包括三甲基胺、三乙基胺、二异丙基胺、甲基吡啶、吡啶、吡啶衍生物如 2, 6-二甲基吡啶、4-甲基嘧啶、吗啉、吗啉衍生物、喹啉、1, 8-重氮二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、哌啶、芳基取代胺如苯胺和二环己基胺或者其混合物。宜使用吡啶和喹啉。所述有机碱可以以化学应当量使用或者过量使用。每当量通式 III 所示原料宜使用 1-2 摩尔当量的有机碱。

我们认为所述包含有机碱的氮气起到关键的作用，并有助于完成反应。据信，所述碱在氰化亚铜的情况下用所述氰化物源形成了通式 IV 所示的复合物，



通式 IV

所述氰化物源便于通过过渡态使腈和卤素交换，这涉及通式 V 所示的配位复合物，



通式 V

所述反应通常在约 120-170°C，宜为 135-145°C 的温度范围内进行。所述反应在约 3 小时到若干小时内完成。

通式 III 所示的中间体(其中, X 为溴或碘)可以分别由溴或碘苯酐来制备, 如美国专利 No. 4, 136, 193 所述, 所述专利参考引用于此。

通式 I 所示的西酞普兰可以作为自由碱获得, 或者转化成其在医药上可接受的盐。这种盐的例子包括那些和有机酸如马来酸、延胡索酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、乙二酸、二亚甲基水杨酸、甲基磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、天冬氨酸、硬脂酸、软脂酸、衣康酸、乙醇酸、谷氨酸和苯磺酸或者与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸形成的盐。

所述化合物的酸加合盐可以通过本领域已知的方法来制备。所述碱可以和水混溶溶剂如乙醇或酮中计算量的酸反应，并在浓缩和冷却之后进行分离，或者和在水不混溶溶剂如酯、二氯甲烷或甲苯中过量的酸反应，并且所述盐自发分离。

5

本发明详细说明

通过以下例子进一步说明本发明，所述例子并不能认为是限制本发明的范围。

10 实施例 1

西酞普兰碱的制备

将 1-(4'-氟代苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-5-碘苯酞 (7.5g, 18mmol)、氟化亚铜粉末 (2.4g, 27mmol) 和吡啶 (5.6g, 71mmol) 加到二甲基甲酰胺 (40ml) 中，将所得混合物加热至 140-141℃。在 140-145℃ 下进一步搅拌所述反应混合物约 3 小时。然后，将所述反应混合物冷却至 35℃，并用甲苯和水的冷却混合物稀释。分离所述有机层，用氨水和水洗涤。在真空条件下完全回收所述甲苯，制得呈油状的自由碱。

20 实施例 2

西酞普兰氢溴酸盐的制备

将甲苯 (40ml) 加入上述制得的西酞普兰自由碱 (6.0g) 中，并搅拌制得均质溶液。往这种溶液中加入足够的 HBr 溶液 (48%, 3.6g)。然后，在 5-10℃ 下搅拌所制得反应混合物约 4 小时，倒出甲苯层。往其中加入新的甲苯 (40ml)，并在 5-10℃ 下进一步搅拌。过滤所分离的固体，并用甲苯进行洗涤，干燥制得西酞普兰氢溴酸盐 (6.7g, 产率 93.7%，由 HPLC 测得的纯度 >98.5%)，为结晶粉末。

虽然已经结合具体的实施方案说明了本发明，但是对本领域的那些技术人员来说，一些修改和等价实施方式是显而易见，且包含于本发明的范围内。